

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-263533

(43) 公開日 平成9年(1997)10月7日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/165	ACD		A 6 1 K 31/165	ACD
	A E D			A E D
31/36			31/36	
31/41	ACF		31/41	ACF
C 0 7 C 391/02		7106-4H	C 0 7 C 391/02	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-11187

(22) 出願日 平成9年(1997)1月24日

(31) 優先権主張番号 特願平8-11848

(32) 優先日 平8(1996)1月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 596011242

内田 義之

茨城県つくば市竹園3丁目26番地612棟201号

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 内田 義之

茨城県つくば市竹園3丁目26番地612棟201号

(72) 発明者 明石 章

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

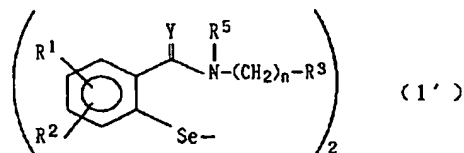
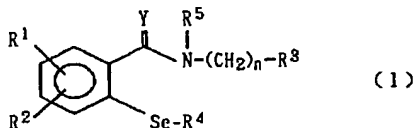
(54) 【発明の名称】 喘息治療剤

(57) 【要約】

【課題】 気管支喘息における即時型喘息反応と遅発型喘息反応を共に抑制し、しかも安全な喘息治療剤の提供。

【解決手段】 次の一般式 (1) 若しくは (1')

【化1】



で表わされる化合物又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする喘息治療剤。

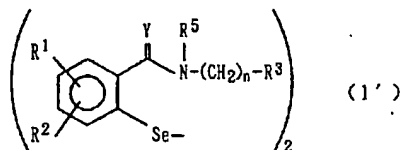
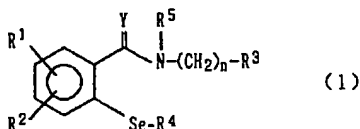
【効果】 気管支喘息における即時型喘息反応及び遅発

型喘息反応に対して抑制効果を示し、中でも、遅発型喘息反応に対して優れた抑制効果を示す。更に、本発明の薬剤は低毒性であり、人体に投与しても安全である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)若しくは(1')

【化1】



(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、炭素数1~6のアルキル基又は炭素数1~6のアルコキシ基を示し、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい。 $\text{R}^3$  はアリール基、芳香族複素環基、5~7員環のシクロアルキル基又は5~7員環のシクロアルケニル基を示し、該アリール基、該芳香族複素環基、該シクロアルキル基及び該シクロアルケニル基は置換基を有していてもよい。 $\text{R}^4$  は水素原子、水酸基、-S-グルタチオン基、-S- $\alpha$ -アミノ酸基又はアリール部分に置換基を有していてもよいアラルキル基を示し、 $\text{R}^5$  は水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、更に  $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は一緒になって単結合を形成してもよい。Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、nは0~5の整数を示す。またセレン原子は酸化されていてもよい。)で表わされる化合物又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする喘息治療剤。

【請求項2】 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセナゾール-3(2H)-オン又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする喘息治療剤。

【請求項3】 気管支喘息治療剤である請求項1又は2記載の喘息治療剤。

【請求項4】 気管支喘息の遅発型喘息反応抑制剤である請求項1又は2記載の喘息治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、喘息治療剤に関し、更に詳細には気管支喘息における喘息反応、中でも遅発型喘息反応を極めて有効に抑制する喘息治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来、気管支喘息は、I型アナフィラキシーによってもたらされる気道平滑筋収縮を主体とする病態と考えられてきた。しかし、気道平滑筋収縮を抑制する薬剤( $\beta$ 受容体刺激剤、抗コリン剤(キサンチン誘導体))や気道平滑

筋収縮作用を有する化学伝達物質の遊離抑制剤、合成阻害剤、受容体拮抗剤(抗アレルギー剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成阻害剤、トロンボキサン受容体拮抗剤、抗PAF(血小板活性化因子)剤、抗ヒスタミン系アレルギー剤等)が気管支喘息の発作にあまり有効でないことから、化学伝達物質、気道平滑筋収縮以外の因子が気管支喘息の病態形成に関与していると考えられ、その因子として慢性気道炎症が考えられた。

【0003】現在、この気道炎症に対しては、副腎皮質ホルモン剤、いわゆるステロイド剤が使用されている。しかし、この薬剤は有効ではあるが、その副作用が問題となり、そのため、副作用を最小限に抑えるための吸入製剤が開発された。しかしながら、ステロイド剤を吸入製剤としても、長期間使用することによりステロイド依存型喘息に移行する可能性があり、危険性を伴う。

【0004】ところで、気管支喘息患者の喘息反応には、原因となる抗原を吸入することにより曝露直後に観察される即時型喘息反応と遅れて出現する遅発型喘息反応が存在することが知られている。この遅発型喘息反応は、患者が抗原を吸入した直後に発症する即時型喘息反応が自然に、又は簡単な治療によって短時間で消失した後、早ければ3~4時間後、遅くなると12時間以上経過した後発症するものであり、比較的高度の閉塞性障害が長時間持続する。

【0005】最近ではこの遅発型喘息反応のメカニズムが明らかにされつつあり、遅発型喘息反応の繰り返しが気道過敏性の亢進とその定着化を来し、喘息の病態を悪化させることが示唆されている(Metzger WJ, Hunningake GW, Richardson HB: Lateasthmatic responses; inquiry into mechanism and significance. Clin Rev Allergy 3: 145, 1985)。

【0006】従って、副腎皮質ホルモン剤に代わり得る優れた効力を有し、即時型喘息反応と遅発型喘息反応を共に抑制することができ、しかも安全な気管支喘息の治療剤の開発が望まれている。

【0007】なお、本発明で用いる代表的化合物である2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセナゾール-3(2H)-オン(一般名:エブセレン)は、強いリポキシゲナーゼ阻害活性を有することが知られている(Peter Kuhl et al., Prostaglandins, 31(1986), 1029-1048)。しかし、エブセレン等の化合物の喘息に対する効果は未だ知られていない。

【0008】

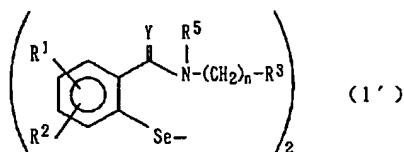
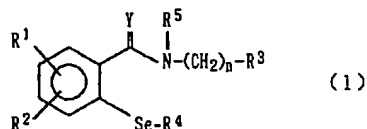
【課題を解決するための手段】斯かる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式(1)又は(1')で表わされる化合物が、気管支喘息における喘息反応、中でも遅発型喘息反応を極めて有効に抑制することを見出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は、次の一般式(1)若

しくは(1')

[0010]

【化2】



【0011】(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、炭素数1~6のアルキル基又は炭素数1~6のアルコキシル基を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい。R<sup>3</sup>はアリール基、芳香族複素環基、5~7員環のシクロアルキル基又は5~7員環のシクロアルケニル基を示し、該アリール基、該芳香族複素環基、該シクロアルキル基及び該シクロアルケニル基は置換基を有していてもよい。R<sup>4</sup>は水素原子、水酸基、-S-グルタチオン基、-S-α-アミノ酸基又はアリール部分に置換基を有していてもよいアルキル基を示し、R<sup>5</sup>は水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、更にR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は一緒になって単結合を形成してもよい。Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、nは0~5の整数を示す。またセレン原子は酸化されていてもよい。)で表わされる化合物又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする喘息治療剤を提供するものである。

【0012】なお、本発明において喘息治療剤とは、喘息の症状の緩和を期待して行われる、いわゆる治療、及び予防的治療に用いられる薬剤を意味する。

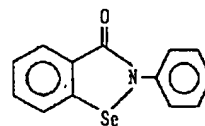
【0013】

【発明の実施の形態】本発明の喘息治療剤の有効成分として用いられる化合物は前記一般式(1)又は(1')で表わされるものであり(以下、化合物(1)又は(1')という)、式中、R<sup>1</sup>のうち炭素数1~6のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基等が挙げられ、炭素数1~6のアルコキシル基としては、例えばメトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基等が挙げられる。また、R<sup>3</sup>のうちアリール基としては、例えばフェニル基等が;シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が;シクロアルケニル基としては、例えば、1-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基

等が;芳香族複素環基としては、例えばピリジル基、ピリミジル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基等の5又は6員環の芳香族複素環基等が挙げられる。これらの基は置換基を有していてもよいが、かかる置換基としては、例えば炭素数1~6のアルキル基又は炭素数1~6のアルコキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、置換基の個数は1~3であることが好ましい。更に、R<sup>4</sup>のうち-S-グルタチオン基は、グルタチオンのチオール部分から水素原子が除去されて形成された基を;-S-α-アミノ酸基は、分子内にチオール基を含むα-アミノ酸のチオール部分から水素原子が除去されて形成された基を意味し、アルキル基としては、例えばベンジル基等が挙げられる。これらのうち、特にR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になって単結合を形成したものが好ましく、就中、次式で表わされる2-フェニル-1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オンが好ましい。

【0014】

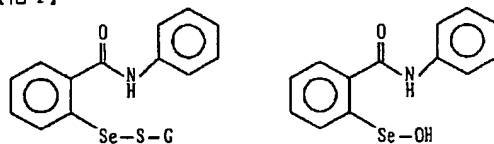
【化3】



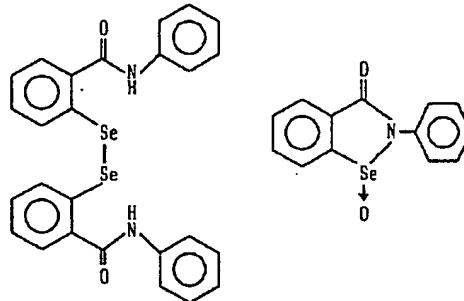
【0015】また、上記化合物の活性代謝物と考えられている以下に具体例を示すような化合物でもよい。

【0016】

【化4】



(-S-Gは-S-グルタチオン基を示す)



【0017】更に、本発明においては、これらの化合物から導かれる生理学的に許容し得る塩を使用することもできる。

【0018】これらの化合物(1)又は(1')は公知であり、例えば特開昭59-42373号公報、特開昭

20

30

40

50

57-67568号公報、特開昭59-39894号公報、特開昭60-226868号公報、特開昭61-50963号公報、バイオケミカル ファーマコロジー Vol. 33, No. 20, 3235~3239及び3241~3245(1984)等に記載されている方法に従って製造することができる。

【0019】化合物(1)又は(1')及びその生理学的に許容し得る塩は、後記試験例に示すように、気管支喘息における即時型及び遅発型の喘息反応、中でも遅発型喘息反応に対して優れた抑制効果を示した。またその毒性は、マウス及びラットに経口又は腹腔内投与して検討した結果、下記LD<sub>50</sub>(mg/kg)値で示されるように極めて低毒性のものであった。更に、高用量投与時の所見としても副作用的に問題となるものは認められなかった。

【0020】

【表1】

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	p. o.	> 6810
	i. p.	740
ラット	p. o.	> 6810
	i. p.	580

【0021】本発明の喘息治療剤は、前記化合物(1)若しくは(1')又はその生理学的に許容し得る塩に、滑沢剤、崩壊剤、結合剤、賦形剤等の添加剤を加え、通常知られた方法に従って製造することができ、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、液剤、懸濁剤、乳剤、ドライシロップ、吸入剤、注射剤、坐剤等の経口又は非経口投与用の剤形に製剤化することができる。

【0022】化合物(1)若しくは(1')又はその生理学的に許容し得る塩の投与量は、投与経路、患者の症状、体重等により異なるが、通常成人1人当たり、経口投与の場合100~2000mg/日、特に200~1000mg/日が好ましい。

【0023】

【発明の効果】本発明の薬剤は、気管支喘息における即時型喘息反応及び遅発型喘息反応に対して抑制効果を示し、中でも、遅発型喘息反応に対して優れた抑制効果を示す。更に本発明の薬剤は低毒性であり、人体に投与しても安全である。

【0024】

【実施例】次に、実施例を挙げ、本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0025】試験例

エブセレンの抗原誘発喘息モルモットに対する効果を確認するため、無麻酔、自発呼吸下に肺機能を測定し観察した。

【0026】<方法>

(1)動物：Hartley系雌性モルモット(SLC)(4週令、体重約250~300g)をシクロフォスファミ

ド(2mg/kg)で前処置し、2日後に卵アルブミン(OA)1mgとアルミゲル1gを腹腔内に注射し、その3週後に再びOA0.1mgとアルミゲル1gを腹腔内に注射した後感作モルモットとして使用した。モルモットは実験使用時に11週令になっており体重約450~580gである。

(2)装置及び器具：

- ・圧型ボディプレシスモグラフ
- ・ビューモタコグラフ(TP-601G, 日本光電社製)
- ・ディファレンシャルトランスデューサー(T-601, 日本光電社製)
- ・気流抵抗管(Lilly型, 日本光電社製)
- ・オシロスコープ(DS-9121, 岩崎通信機社製)
- ・コンピュータ(Macintosh Centris 660AV, Apple社製)
- ・ソフトウェア(LabView for Macintosh 3.01により作成した呼吸解析ソフト)
- ・ネプライザー(NE-U10, 立石電機社製)

20

(3)薬剤の投与方法及び抗原曝露の方法：

- ・デキサメサゾン前処置群  
100%DMSO1mlに、デキサメサゾン1mg/kgを溶解し、4日間連続して腹腔内に注射した。最後の腹腔内注射は、抗原曝露24時間前に行った。

・エブセレン前処置群

100%DMSO1mlに、エブセレン5mg/kgを溶解し、抗原曝露30分前に腹腔内に注射した。

・コントロール群

100%DMSO1mlを抗原曝露30分前に腹腔内に注射した。

30

・抗原曝露の方法

OA40mgを生理食塩水10mlに溶解(4mg/ml)して、超音波ネプライザーにて2分間吸入させた。

(4)肺機能測定方法：Agrawalの方法(Agrawal, K.

P.; Specific airway conductance in guinea pigs: Normal values and histamine induced fall. *Respiratory Physiology* 43:23, 1981)に従い、圧型ボディプレシスモグラフにモルモットを固定し、特殊気道コンダクタンス(sGaw)の変化率を測定した。鼻からの気流及びbo  
xの内圧の変化をモニターし、それぞれの波形を102  
4Hzでデジタルサンプリングし、呼吸終末から吸気開始にかけてのドットを回帰させ、その回帰直線の傾き  
(tan)からsGawを算出した。抗原曝露前にsGawを計測、次に生理食塩水を2分間吸入させsGawに変化がないことを確認し、この値を100%として抗原曝露後のsGawの変化率を観察した。

40

【0027】<結果>この結果を図1に示す。このグラフに示されるように、エブセレン前処置群はコントロール群と比較して即時型喘息反応及び遅発型喘息反応とも  
に抑制された。またデキサメサゾン前処置群との比較で

50

は、即時型喘息反応の抑制はほぼ同等であったが、遅発型喘息反応はエブセレン前処置群で顕著に抑制され、コントロール群で180~420分の間に観察された遅発型喘息反応がほぼ完全に抑制された。なお、モルモットでのデキサメサゾン1mg/kgを4日間という投与量は、ヒト(体重60kg)に換算すると、240(60mg×4日)mgのデキサメサゾンに相当し、この量のデキサメサゾンはプレドニゾン2400mgに相当する(デキサメサゾン0.5mgは、プレドニゾン5mgに相当)。この

プレドニゾンの量(2400mg)は、1日1gのプレドニゾンを3日間連続して投与するパルス療法の量に匹敵する。このことから明らかなように、エブセレンは、現在臨床の現場にて採用されている治療方法よりも、優れた効果を有する。

【0028】実施例1

錠剤：下記組成の錠剤を常法により製造した。

【表2】

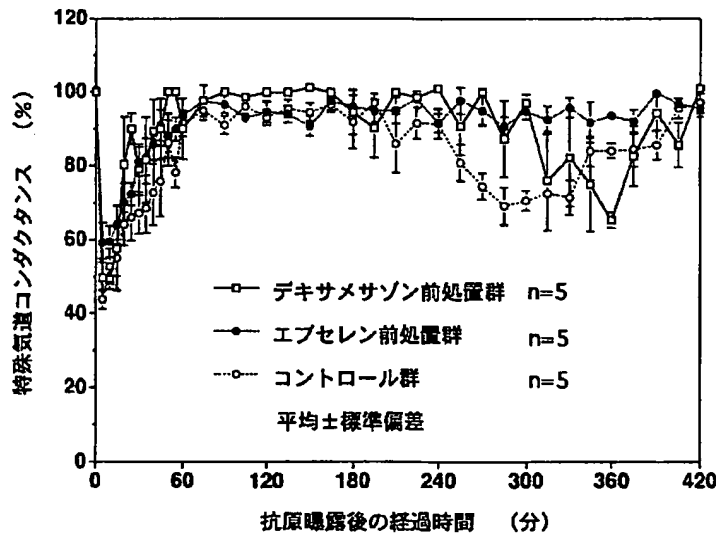
エブセレン	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
デンプン	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	122mg

【図面の簡単な説明】

喘息反応抑制効果を示す図である。

【図1】エブセレンの抗原誘発喘息モルモットに対する

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.C1.<sup>6</sup>

// C 0 7 D 293/10  
293/12  
317/62  
521/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 293/10  
293/12  
317/62  
521/00